

特許色理理由通知書

特許出願の番号 特願2004-532725
起案日 平成17年 6月 6日
特許庁審査官 大宅 郁治 8829 4C00
特許出願人代理人 社本 一夫(外 5名) 様
適用条文 第29条第2項

この出願は、次の理由によって拒絶をすべきものである。これについて意見があれば、この通知書の発送の日から60日以内に意見書を提出して下さい。

理 由

この出願の請求項1に係る発明は、その出願前日本国内又は外国において頒布された下記の刊行物に記載された発明又は電気通信回線を通じて公衆に利用可能となった発明に基いて、その出願前にその発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができない。

記 (引用文献等については引用文献等一覧参照)

本願発明は、(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン(以下、「化合物A」という。)のベンゼンスルホン酸塩である点において、ベンゼンスルホン酸塩を開示しない引例1と相違する。しかし、医薬品の有効成分を特定の塩の形態とすることにより安定性が変化することは広く知られた事項であり、また、ベンゼンスルホン酸塩が医薬品の塩として優れた特性を有することは引例2～5に記載されているように公知の事項であって特別なものではない。そうしてみると、医薬品の有効成分として公知の化合物Aについてベンゼンスルホン酸塩とすることは、当業者であれば格別の創意を要する事項とは認められないし、ベンゼンスルホン酸塩が塩酸塩やメタンスルホン酸塩と比較して優れた効果を有するとしても、この効果は、化合物Aについて医薬品としての通常の塩を作成して確認すれば直ちに判明することであって、このことをもって本願発明が進歩性を有するとはできない。

引 用 文 献 等 一 覧

1. 国際公開第02/038541号パンフレット
2. 特開2000-198784号公報

3.特表2002-531459号公報

4.特開昭62-24660号公報

5.特開昭58-201792号公報

先行技術文献調査結果の記録

- ・調査した分野 IPC第7版 C07D207/16
- ・先行技術文献 上記引用文献等一覽参照

この先行技術文献調査結果の記録は、拒絶理由を構成するものではない。

この拒絶理由通知の内容に関するお問い合わせがございましたら下記までご連絡下さい。

特許審査第三部医療 大宅 郁治

電話 03(3581)1101 内線 3452

AN 1998-388012 [33] WPIDS

DNC C1998-117418

TI New benzene sulphonate and benzoate salts - of (S)-4-(4-((4-chlorophenyl)(2-pyridyl)-methoxy)idino)-butanoic acid are antihistaminic and antiallergic agents.

DC B03

IN FUJIWARA, H; KITA, J; OZAKI, A; TAKAMURA, S; YAMADA, S; YOSHIOKA, R; OZAKI, Y

PA (UBEI) UBE IND LTD; (TANA) TANABE SEIYAKU CO; (UBEI) UBE KOSAN KK

CYC 73

PI WO 9829409 A1 19980709 (199833)* JA 43 C07D401-12
 RW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA
 PT SD SE SZ UG ZW
 W: AL AU BA BB BG BR CA CN CU CZ EE GE GW HU ID IL IS KR LC LK LR LT
 LV MG MK MN MX NO NZ PL RO SG SI SK SL TR TT UA US UZ VN YU
 JP 10237070 A 19980908 (199846) 10 C07D401-12
 AU 9878906 A 19980731 (199849) C07D401-12
 EP 949260 A1 19991013 (199947) EN C07D401-12
 R: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
 CN 1242013 A 20000119 (200023) C07D401-12
 JP 2000159762 A 20000613 (200035) 7 C07D401-12
 JP 2000159763 A 20000613 (200035) 5 C07D401-12
 JP 2000198784 A 20000718 (200040) 10 C07D401-12
 JP 3107784 B2 20001113 (200060) 10 C07D401-12
 MX 9906064 A1 19991101 (200106) C07D401-12
 JP 3157117 B2 20010416 (200124) 7 C07D401-12
 JP 3157118 B2 20010416 (200124) 5 C07D401-12
 KR 2000062337 A 20001025 (200124) C07D401-12
 US 6307052 B1 20011023 (200165) C07D401-12
 US 2002026054 A1 20020228 (200220) C07D401-02
 EP 949260 B1 20020522 (200241) EN C07D401-12
 R: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
 DE 69712784 E 20020627 (200250) C07D401-12
 ES 2173499 T3 20021016 (200279) C07D401-12
 TW 486475 A 20020511 (200323) C07D401-12
 CN 1446812 A 20031008 (200403) C07D401-06
 US 6780877 B2 20040824 (200457) A61K031-445
 MX 215271 B 20030716 (200462) A61K031-435
 US 2004220226 A1 20041104 (200474) A61K031-454
 CN 1098262 C 20030108 (200532) C07D401-12

ADT WO 9829409 A1 WO 1997-JP4826 19971225; JP 10237070 A JP 1997-350784
 19971219; AU 9878906 A AU 1998-78906 19971225; EP 949260 A1 EP 1997-949235
 19971225; WO 1997-JP4826 19971225; CN 1242013 A CN 1997-181039 19971225;
 JP 2000159762 A JP 1996-347851 19961226; JP 2000159763 A JP 1996-347853
 19961226; JP 2000198784 A Div ex JP 1997-350784 19971219; JP 2000-32961
 19971219; JP 3107784 B2 JP 1997-350784 19971219; MX 9906064 A1 MX
 1999-6064 19990625; JP 3157117 B2 JP 1996-347851 19961226; JP 3157118 B2
 JP 1996-347853 19961226; KR 2000062337 A WO 1997-JP4826 19971225, KR
 1999-705802 19990625; US 6307052 B1 WO 1997-JP4826 19971225, US
 1999-331792 19990625; US 2002026054 A1 Div ex WO 1997-JP4826 19971225, Div
 ex US 1999-331792 19990625, US 2001-949809 20010912; EP 949260 B1 EP
 1997-949235 19971225, WO 1997-JP4826 19971225; DE 69712784 E DE
 1997-612784 19971225, EP 1997-949235 19971225, WO 1997-JP4826 19971225; ES
 2173499 T3 EP 1997-949235 19971225; TW 486475 A TW 1997-119702 19971224;
 CN 1446812 A Div ex CN 1997-181039 19971225, CN 2002-127163 19971225; US
 6780877 B2 Div ex US 1997-331792 19971225, Div ex WO 1997-JP4826 19971225,
 US 2001-949809 20010912; MX 215271 B WO 1997-JP4826 19971225, MX 1999-6064
 19990625; US 2004220226 A1 Div ex WO 1997-JP4826 19971225, Div ex US
 1999-331792 19990625, Div ex US 2001-949809 20010912, US 2004-771361
 20040205; CN 1098262 C CN 1997-181039 19971225

FDT AU 9878906 A Based on WO 9829409; EP 949260 A1 Based on WO 9829409; JP
 3107784 B2 Previous Publ. JP 10237070; JP 3157117 B2 Previous Publ. JP
 2000159762; JP 3157118 B2 Previous Publ. JP 2000159763; KR 2000062337 A
 Based on WO 9829409; US 6307052 B1 Based on WO 9829409; US 2002026054 A1
 Div ex US 6307052; EP 949260 B1 Based on WO 9829409; DE 69712784 E Based
 on EP 949260, Based on WO 9829409; ES 2173499 T3 Based on EP 949260; US
 6780877 B2 Div ex US 6307052; MX 215271 B Based on WO 9829409; US
 2004220226 A1 Div ex US 6307052, Div ex US 6780877

PRAI JP 1996-347895 19961226; JP 1996-347851 19961226;
 JP 1996-347853 19961226

IC ICM A61K031-435; A61K031-454; C07D401-02; C07D401-06; C07D401-12
 ICS A61K031-4545; A61P011-00; A61P017-00; A61P029-00; A61P037-08;
 A61P043-00; C07B057-00

ICA A61K031-445

ICI C07M007-00; A61K031-445, C07M007-00; A61K031-445, C07M007-00; A61K031-445.

007M007:00

AB WO 9829409 A UPAB: 19991122

Benzene sulphonate and benzoate salts of (S)-4-[4(4-chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidine butanoic acid (A) of formula (I) and use of an optically active 2-hydroxy-3-phenyl-3-(2-nitrophenylthio)propionic acid derivative of formula (VII) and an optically active N-acylamino acid to resolve (plus or minus)-4-[4(4-chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidine to its (S) isomer of formula (IV) and optionally reacting (IV) with an ester of formula (V) to give an ester of (I) of formula (VI).

USE - (I) are antihistaminic agents useful for treating allergic disorders. (VI) are intermediates for (I).

ADVANTAGE - (I) has higher activity than the corresponding R-isomer or racemic mixture. The method allows intermediate for (I) to be prepared in high yield with high optical purity. (I) can be formulated for injection.

Dwg. 0/0

FS CPI

FA AB: GI: DCN

MC CPI: B07-D04C: B07-D05: B10-C04C: B14-G02A

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-198784

(P2000-198784A)

(43) 公開日 平成12年7月18日 (2000.7.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4545		A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 11/00		A 6 1 P 11/00	
17/00		17/00	
29/00		29/00	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-32961(P2000-32961)
(62) 分割の表示 特願平9-350784の分割
(22) 出願日 平成9年12月19日 (1997. 12. 19)

(31) 優先権主張番号 特願平8-347895
(32) 優先日 平成8年12月26日 (1996. 12. 26)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000206
宇部興産株式会社
山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(71) 出願人 000002956
田辺製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(72) 発明者 北 淳一郎
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇

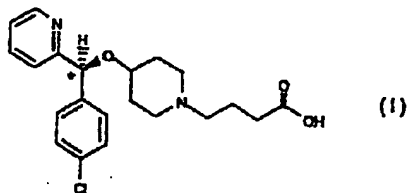
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性ピペリジン誘導体の酸付加塩及びその製法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性が優れている (S)-4-[4-{(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ}ピペリジノ]ブタン酸のベンゼンスルホン酸塩を提供する。

【解決手段】 下記式 (I)



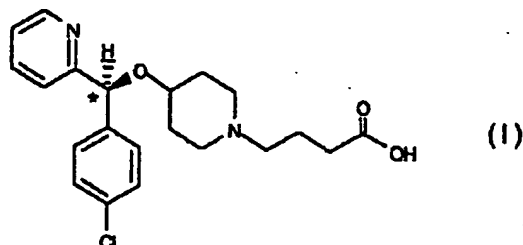
で示される絶対配置が (S) 体である光学活性ピペリジン誘導体のベンゼンスルホン酸塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

*【化1】

*



で示される絶対配置が(S)体である光学活性ビペリジン誘導体のベンゼンスルホン酸塩。

【請求項2】 前記式(I)で示される絶対配置が(S)体である光学活性ビペリジン誘導体とベンゼンスルホン酸とを、塩形成反応させることを特徴とする、請求項1記載の光学活性ビペリジン誘導体の酸付加塩の製法。

【請求項3】 (S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ビペリジノ]ブタン酸・ベンゼンスルホン酸塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10※【発明の属する技術分野】本発明は、抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性が優れている(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ビペリジノ]ブタン酸のベンゼンスルホン酸塩及びその製造法に関し、該酸付加塩は吸湿性が少なく、物理化学的安定性に優れているので、医薬品として特に適した化合物である。また、本発明は、これらを有効成分としてなる医薬組成物に関する。

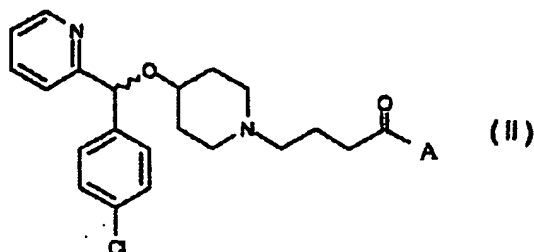
【0002】

【従来の技術】特開平2-25465号公報に記載され

20 た、式(II)

【0003】

※【化2】



【0004】(式中、Aは低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、フェニル基、又は低級アルキル置換フェニル基を表す)で示されるビペリジン誘導体又はその塩は、従来の抗ヒスタミン剤の場合にしばしば見られる中枢神経に対する刺激又は抑圧といった二次的効果が最小限に抑えられるという特徴を有しており、蕁麻疹、湿疹、皮膚炎等のアレルギー性皮膚疾患、アレルギー性鼻炎、感冒等の上気道炎によるくしゃみ、鼻汁、咳嗽、気管支喘息の治療、処理における医薬品として期待されている。しかしながら、このビペリジン誘導体は1個の不斉炭素有しているものの、光学活性体を単離する本法は、現在まで知られていなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】一般に光学異性体間で薬理活性や安全性が異なり、更に代謝速度、蛋白結合率にも差が生じることが知られている(ファルマシア、25(4)、311-336、1989)。したがって、医薬品とするには薬理学的に好ましい光学異性体を高光学純度で提供する必要がある。また該光学異性体の医薬品としての高度な品質を確保するために、物理化学的安定性に優れた性質

30 を有することが望まれる。

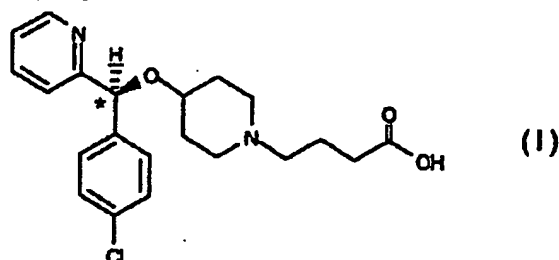
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、この課題解決のため鋭意研究を重ねた結果、上記式(I)で示される光学活性な(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ビペリジノ]ブタン酸のベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩が医薬品として好ましい優れた安定性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】本発明の第1は、式(I)

40 【0008】

【化3】



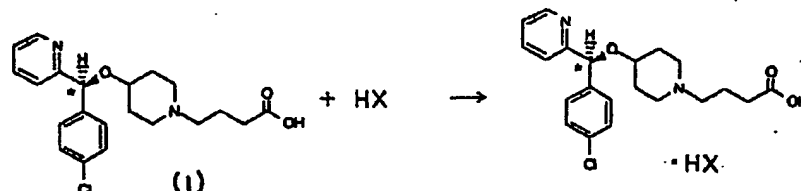
50 【0009】で表される絶対配置が(S)である光学活

性ピペリジン誘導体のベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩に関する。

【0010】本発明の第2は、前記式(1)で表される絶対配置が(S)である光学活性ピペリジン誘導体とベンゼンスルホン酸又は安息香酸とを、塩形成反応させる前記光学活性ピペリジン誘導体のベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩の製法に関する。

【0011】本発明の第3は、(S)-4-[(4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ) *

反応式(1)



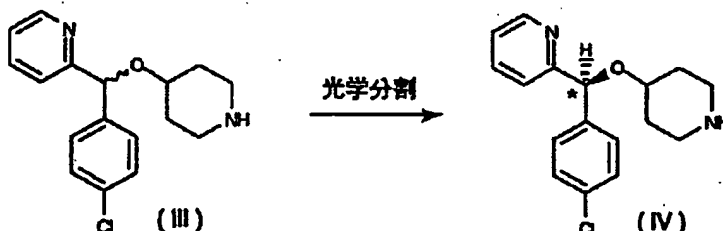
【0014】(式中、HXはベンゼンスルホン酸又は安息香酸を示す)で表される方法で製造することができる(以下、塩形成反応という)。

【0015】塩形成反応においては、ベンゼンスルホン酸又は安息香酸を、(S)-ピペリジン誘導体(I) 1モルに対して0.8~2.5倍モル、好適には0.9~1.2倍モルを用いて行うことができる。

【0016】塩形成反応に使用される溶媒は、反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばアセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類、アセトン、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。好適にはエタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、酢酸エチルである。更に本発明において使用される溶媒は、前記の溶媒を単独で使用してもよく、任意の2種類以上の溶媒を混合して使用してもよい。

【0017】塩形成反応に使用される溶媒の使用量は、通常、(S)-ピペリジン誘導体(I) 1モルに対して※

反応式(2)



【0022】に示すように、中間体である式(III)で示される(±)-4-[(4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ)ピペリジン]をジアステレオマー塩に誘導し、これを分別結晶の方法で、光学分割して得られる光学活性な(S)-4-[(4-(4-クロロフェニル) 50

*ピペリジン)ブタン酸・ベンゼンスルホン酸塩又は安息香酸を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0012】

【発明の実施の形態】(S)-ピペリジン誘導体(I)のベンゼンスルホン酸塩又は安息香酸塩は、以下の反応式(1)

【0013】

【化4】

※0.5~30Lであり、好適には0.8~20Lであり、更に好適には1~10Lである。

【0018】塩形成反応の温度は、例えば5~50℃、好適には10~35℃であり、塩析出時の温度は、例えば-30℃~30℃、好適には-10℃~15℃である。また、添加方法には特に制限はないが、例えば(S)-ピペリジン誘導体と溶媒の混合液に、ベンゼンスルホン酸又は安息香酸を溶媒に溶解させて添加する方法を挙げることができる。

【0019】生成する(S)-ピペリジン誘導体の塩は、この技術分野の常法に従って、濾過、遠心分離等により、分取した後、適宜、洗浄、乾燥することによって、容易に得ることができる。

【0020】一般的に光学活性体を取得するためには、不斉合成、分別結晶やリバーゼ等の酵素による光学分割、光学分割カラムによる分取等の方法が知られている。本発明において光学活性の(S)-ピペリジン誘導体(I)を製造するには、以下の反応式(2)

【0021】

【化5】

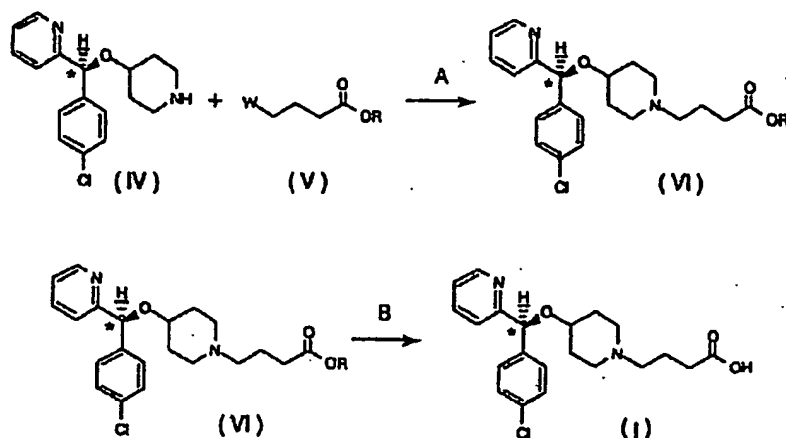
(2-ピリジル)メトキシ)ピペリジン(IV)を中間体として使用する。

【0023】より具体的には、本発明の(S)-ピペリジン誘導体(I)は、以下の反応式(3)

【0024】

【化6】

反応式 (3)



【0025】(式中、Wは脱離しうる基、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の反応性エステル基であり、Rはメチル、エチル等の低級アルキル基である)に示す方法により製造することができる。

【0026】工程Aは、(S)-ピペリジン(IV)のN-アルキル化反応であり、ピペリジン(IV)1モルに対してエステル(V)1~3倍モル、好適には1~1.5倍モルを用いて行うことができる。上記の反応は、不活性溶媒中で行われる。適当な溶媒としては、例えば水；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類が挙げられ、好適には、水、アセトニトリル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミドである。これらは単独で使用してもよく、任意の2種類以上の溶媒を混合して使用してもよい。

【0027】この反応は塩基の存在下で行うのが好ましく、適当な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属酸性炭酸塩；水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン等のトリアルキルアミン及びピリジン化合物等が挙げられ、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウムである。これらの塩基は1価の塩基であれば、(S)-ピペリジン(IV)1モルに対して1~3倍モル、好適には1~1.5倍モルを用い

る。2価の塩基であれば、0.5~1.5倍モル、好適には0.6~1倍モルを用いる。

【0028】また反応促進剤として、例えばヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウム等の少量の金属ヨウ化物を添加してもよい。反応は、反応混合物の還流温度で行うことができ、例えば5~150℃、好適には20~100℃である。反応時間は2~24時間である。

【0029】工程Bは、(S)-エステル(VI)の加水分解反応であり、水性メタノール、水性エタノール等の水性アルコール中で、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を、(S)-エステル(VI)1モルに対して1~5倍モル、好適には1~3倍モルを用いて行うことができる。反応温度は、例えば5~90℃、好適には15~70℃である。反応時間は1~10時間である。反応終了後、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸、あるいは酢酸、シュウ酸等の有機酸で反応液を中和処理することにより、(S)-ピペリジン誘導体(I)を製造することができる。

【0030】〔薬理試験〕次の光学活性ピペリジン誘導体エステルの(S)-エステル及び(R)-エステルを用いて、光学異性体による薬理作用の差を試験した。

(S)-エステル：(S)-4-[4-{(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ}ピペリジン]ブタン酸エチルフマル酸塩(参考例3で調製)

(R)-エステル：(R)-4-[4-{(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ}ピペリジン]ブタン酸エチルフマル酸塩(参考例4で調製)

【0031】ヒスタミンショック死抑制作用

体重250~550gのHartley系雄性モルモットを使用し、Lands等の方法(Lands, A.M., Hoppe, J.O., Siegmund, O.H. and Luduena, F.F., J. Pharmacol. Exp. Ther. 95, 45 (1949))に準じてヒスタミンショック死抑制作用を試験した。実験動物を一夜(約14h)絶食させた後、試験物質5ml/kgを経口投与した。試験物質投与2時間後に、ヒスタミン塩酸塩1.25mg/kgを静

脈投与して、ヒスタミンショックを誘発させた。誘発後、実験動物の症状観察及びヒスタミンショックの発現時間を測定し、呼吸停止又は回復まで観察した。試験結果、* 果を表1に示す。【0032】

表1 ヒスタミンショック死抑制試験

試験物質	投与量(mg/kg, p.o.)	n	生存率(%)
(S)-エステル	0.01	8	0
	0.02	7	42.9
	0.03	8	62.5
	0.06	8	100
	0.1	8	100
(R)-エステル	0.3	8	0
	0.6	8	0
	1.0	8	50.0
	3.0	8	62.5
	10.0	8	100

n: 使用した実験動物の数

【0033】7日間homologousPCA反応抑制作用
体重250～550gのHartley系雄性モルモットを使用し、Levine等の方法(Levine, B.B., Chang, Jr.H., and Vaz, N.M., J. Immunol. 106, 29 (1971))に準じてPCA反応抑制作用を試験した。前日に剪毛したモルモットの背部の正中線をはさんで左右2点に、生理食塩水で32倍希釈したモルモット抗BPO・BGG-IgE血清を0.05ml皮下投与した。7日後に抗原としてbenzylpenicilloyl bovine serum albumin(BPO・BSA)500μgを含む1%Evans Blue生理食塩水1mlを※

※静脈内投与してPCA反応を惹起させた。その30分後に放血し、皮膚を剥離して漏出した色素量をKatayama等の方法(Katayama, S., Shinoya, H. and Ohtake, S., Microbiol. Immunol. 22, 89 (1978))に準じて測定した。実験動物は一夜(約16h)絶食させ、試験物質は抗原投与の2時間前に経口投与した。試験結果を表2に示す。

【0034】

【表2】

表2 7日間homologousPCA反応抑制試験

試験物質	投与量(mg/kg, p.o.)	n	抑制率(%)
(S)-エステル	0.01	10	37.3
	0.02	8	46.3
	0.03	9	56.9
	0.06	8	63.4
	0.1	8	58.8
(R)-エステル	0.3	8	-3.1
	1.0	8	13.6
	3.0	8	45.8
	10.0	8	59.5

n: 使用した実験動物の数

【0035】表1の試験結果から、(S)-エステル及び(R)-エステルは共に用量依存的な抑制作用を示し、用量反応曲線より求めた(S)-エステル及び(R)-エステルのED₅₀値は、各々0.023mg/kg、1.0mg/kgであり、(S)-エステルは(R)-エステルより約43倍強い活性を示した。また、表2に示

すPCA反応抑制試験でも(S)-エステル及び(R)-エステルは共に用量依存的に反応を抑制した。この試験における最大抑制率は約70%程度と推察され、その50%(すなわち、35%)抑制する投与量と比較すると、(S)-エステルは(R)-エステルより約100倍以上強い作用を示した。これらのことから、光学異性

体間で明らかな薬理作用の差が認められ、(S)-エステルの方が(R)-エステルより優れていることが確認された。

【0036】しかしながら、上記(S)-エステルは後記安定性試験結果(表4)に示すように吸湿性であり、また(S)-エステルの代謝物である式(I)の(S)-ビペリジン誘導体は、(S)-エステルと同等の薬理作用を示すが、それ自体は極めて結晶性の悪い化合物で、通常は飴状物として得られ、医薬品として高度な品質を確保、維持することは困難であった。そこで式

(I)の(S)-ビペリジン誘導体の種々の酸付加塩に*

*について、次の方法で結晶化を検討した。

【0037】〔実験例 1〕式(I)の(S)-ビペリジン誘導体を有機溶媒に溶解し、表3に示す酸を加えて均一にした後、放置した。析出物が得られない場合には、溶媒を留去した後、難溶性の溶媒を加えて再び放置した。酸付加塩が油状、飴状の場合を除き、得られた固形物を濾取して減圧乾燥した。得られた各種酸付加塩の性状は表3に示すように、多くは油状物又は吸湿性の結晶であった。

【0038】

【表3】

表3 式(I)の(S)-ビペリジン誘導体の各種酸付加塩の性状

酸	モル比	溶 媒	酸付加塩の性状
塩酸	1	エーテル	白色結晶 (吸湿性)
塩酸	2	エーテル	白色結晶 (吸湿性)
臭化水素酸	1	クロロホルム	白色結晶 (吸湿性)
臭化水素酸	2	クロロホルム	白色結晶 (吸湿性)
硫酸	1/2	アセトニトリル	白色結晶 (吸湿性)
硫酸	1	アセトン	微黄色結晶 (吸湿性)
メタンスルホン酸	1	アセトン	微黄色油状物
メタンスルホン酸	2	塩化メチレン	微黄色油状物
フマル酸	1/2	エタノール	飴状物
フマル酸	1	酢酸エチル	フマル酸を多く含む結晶
フマル酸	2	エタノール ^{a)}	フマル酸を多く含む結晶
マレイン酸	1/2	エタノール	飴状物
マレイン酸	1	酢酸エチル	飴状物
DL-マンデル酸	1	エタノール ^{b)}	飴状物
コハク酸	1	エタノール ^{b)}	油状物
L(+)-酒石酸	1	エタノール ^{b)}	泡状物 (吸湿性)
ヒベンズ酸	1	アセトニトリル	飴状物
フェンジソ酸	1	エタノール ^{b)}	飴状物
L-乳酸	1	アセトン	油状物
DL-リンゴ酸	1	エタノール ^{b)}	飴状物
4-アセトアミド安息香酸	1	エタノール ^{b)}	飴状物

a) エタノールを留去後、アセトニトリルを加えて放置した。

b) エタノールを留去後、酢酸エチルを加えて放置した。

【0039】しかしながら、式(I)の(S)-ビペリジン誘導体のベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩は吸湿性でない結晶として得られた。

【0040】〔安定性試験〕

ベンゼンスルホン酸塩：(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ビペリジン]ブタン酸-ベンゼンスルホン酸塩(実施例1で調

製)

安息香酸塩：(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ビペリジン]ブタン酸-安息香酸塩(実施例2で調製)

【0041】上記各化合物を粉碎後、500 μ m篩を通過させたものを試験試料とした。各試料をガラスシャーレに分割して入れ、40℃、75%湿度にて保存し、1

ヵ月後に取り出して、含有類縁物質質量及びラセミ化による(R)-体含有量を測定して、試験開始時の含有量と比較した。

【0042】(a) 類縁物質の含有量変化

試料を移動相に溶かして、この液1ml中に試料約0.1%が含まれるように調製した。試料溶液25μlにつき、液体クロマトグラフ法にて各々のピーク面積百分率を自動積分法により測定した。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(225nm)

カラム：Cosmosil 5 ph 4.6mm×150mm(商品名、ナカライテスク社製)

カラム温度：室温

移動相：

(S)-エステル：0.01Mリン酸二水素カリウム緩衝液(0.1N水酸化ナトリウム溶液でpH5.8に調整)とアセトニトリルの混液(65:35)

ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩：0.01Mリン酸二水素カリウム緩衝液(0.1N水酸化ナトリウム溶液でpH5.8に調整)とアセトニトリルの混液(72:28)

流量：0.9ml/min

面積測定範囲：試料注入後50分の範囲

【0043】(b) (R) 体量

試料約5mgを移動相に溶かして、この液1ml中に試料約0.1%が含まれるように調製した。試料溶液1.5μlにつき、液体クロマトグラフ法にて各々のピーク面積百分率を自動積分法により測定し、下式により(R)体*

*量(%)を算出した。

【0044】

【数1】

$$(R) \text{ 体量 } (\%) = \frac{Q^R}{Q^S + Q^R} \times 100$$

Q^S : (S) 体のピーク面積百分率

Q^R : (R) 体のピーク面積百分率

【0045】操作条件

10 検出器：紫外吸光光度計(220nm)

カラム：ULTRON ES-OVM 4.6mm×150mm(商品名、信和化工社製)

カラム温度：室温

移動相：

(S)-エステル：0.02Mリン酸二水素カリウム緩衝液(0.1N水酸化ナトリウム溶液でpH4.6に調整)とエタノールの混液(100:13)

ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩：0.02Mリン酸二水素カリウム緩衝液(0.1N水酸化ナトリウム溶液でpH5.5に調整)とアセトニトリルの混液(100:16)

流量：0.9ml/min

面積測定範囲：(S)体の保持時間の約2倍の範囲

保持時間：(R)体 約7~10min

(S)体 約13~15min

【0046】

【表4】

表4 安定性試験

	参考例3の(S)-エステル		ベンゼンスルホン酸塩		安息香酸塩	
	試験開始時	1月後	試験開始時	1月後	試験開始時	1月後
	%	%	%	%	%	%
類縁物質の含量	1.72	2.65	0.15	0.16	1.20	1.20
(R) 体含量	0.87	1.15	0.37	0.39	0.37	0.40
外 観	白色粉末	若干着色	白色粉末	不変	白色粉末	不変
吸湿度		0.45		0.18		0.05

【0047】表4の試験結果から、(S)-エステルは分解により類縁物質の増加が顕著に認められ、しかも(R)体量の増加に伴い光学純度が低下することが明らかになった。したがって、物理化学的に不安定な化合物であり、医薬品として長期間高度な品質を確保できることは言い難い。一方、ベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩は、類縁物質及び(R)体量の顕著な増加は認められず、吸湿度も少ないことが確認された。したがって、これらは光学活性体として物理化学的な安定性を有する化合物である。

【0048】以上のように、(S)-ビペリジン誘導体(I)のベンゼンスルホン酸塩及び安息香酸塩は、抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有するより優れた

光学活性体であり、生体内で活性本体として作用し、また物理化学的に優れた安定性を示すことから、医薬品として適した性質を有するものである。

【0049】

【実施例】以下に参考例及び実施例を示して本発明を更に詳しく説明するが、本発明の範囲をこれらに限定するものではない。

【0050】参考例1

(S)-(-)-4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ビペリジン

(a) (±)-4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ビペリジン 18.58g (61.36mmol) を酢酸メチル 1,000ml に加熱溶解し、

(-) - ジベンゾイル-L-酒石酸一水和物 6.93 g (18.42 mmol) を加えて攪拌した。白色析出晶 (結晶1) を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。濾液を 100 ml に濃縮して、更に析出した白色結晶 (結晶2) を濾別*

結晶1: 18.37 g ((S) 体: (R) 体 = 29.51 : 70.49)

結晶2: 0.57 g ((S) 体: (R) 体 = 33.42 : 66.58)

濾液濃縮物: 7.70 g ((S) 体: (R) 体 = 79.94 : 20.06)

[0051] (b) 上述の (a) で得られた濾液濃縮物 7.70 g (25.43 mmol) をエタノール 280 ml に加熱溶解し、L-(+)-酒石酸 3.82 g (25.45 mmol) を加えて再び加熱し、均一溶液とした。徐冷後、少量の種晶を添加して放置した。析出晶を濾取し、40℃で減圧乾燥した。収量 8.68 g ((S) 体: (R) 体 = 87.44 : 12.56)

[0052] (c) 上述の (b) で得られた白色結晶 8.68 g について、(S) 体の純度が 99.5% (光学純度: 99.0% de) を越えるまでエタノール再結晶を繰り返した。収量 3.87 g ((S) 体: (R) 体 = 99.72 : 0.28)。

[0053] (d) 上述の (c) で得られた白色結晶 2.13 g (4.70 mmol) に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、クロロホルム約 50 ml で抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、目的とする (S) - (-) - 4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビリジル) メトキシ] ビベリジンを淡※

白色結晶: 4.31 g ((S) 体: (R) 体 = 65.52 : 34.48)

濾液濃縮物: 7.93 g ((S) 体: (R) 体 = 16.61 : 83.39)

[0056] (c) 上述の (b) で得られた濾液濃縮物 7.90 g (26.09 mmol) と D-(-)-酒石酸 3.90 g (25.98 mmol) をエタノール 400 ml に加熱溶解し、室温で一晩放置した。析出晶を濾取し、40℃で減圧乾燥した。収量 8.56 g ((S) 体: (R) 体 = 9.05 : 90.95)

[0057] (d) 上述の (c) で得られた白色結晶 8.55 g について、(R) 体の純度が 99.5% (光学純度: 99.0% de) を越えるまでエタノール再結晶を繰り返した。収量 4.15 g ((S) 体: (R) 体 = 0.24 : 99.76)。

[0058] (e) 上述の (d) で得られた白色結晶 4.00 g (8.83 mmol) に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、クロロホルム約 50 ml で抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、目的とする (R) - (+) - 4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビリジル) メトキシ] ビベリジンを淡黄色油状物として得た。収量 2.66 g (収率: 99.6%)。[α]_D²⁵ + 12.2° (c = 2, MeOH)

[0059] 参考例 3

(S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビリジル) メトキシ] ビベリジン] ブタン酸エチル 50

* 後、再び濾液を減圧下で濃縮した。得られた結晶及び濾液濃縮物について各々光学異性体の組成比 ((S) 体: (R) 体) を光学分割カラムを用いた高速液体クロマトグラフ法により測定した。

※ 黄色油状物として得た。収量 1.40 g (収率: 98.6%)。[α]_D²⁵ - 10.0° (c = 1, MeOH)

[0054] 参考例 2

(R) - (-) - 4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビリジル) メトキシ] ビベリジン

(a) 参考例 1 (a) で得られた結晶 1 に 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 200 ml を加え、トルエン約 100 ml で 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、淡黄色油状物 10.29 g を得た。

[0055] (b) 上述の (a) で得られた淡黄色油状物 10.29 g を酢酸メチル 500 ml に加熱溶解し、(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸一水和物 1.96 g (5.21 mmol) を加えて攪拌した。白色析出晶を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた結晶及び濾液濃縮物について各々光学異性体の組成比 ((S) 体: (R) 体) を光学分割カラムを用いた高速液体クロマトグラフ法により測定した。

酸塩の合成

(a) 参考例 1 にしたがって得られた (S) - (-) - 4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビリジル) メトキシ] ビベリジン 1.33 g (4.39 mmol, 光学純度: 99.4% ee) をアセトン 15 ml に溶解し、4-プロモブタン酸エチル 1.03 g (5.28 mmol) と炭酸カリウム 0.73 g (5.28 mmol) を加えて、7 時間加熱還流攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、得られた微黄色油状物をクロロホルムとメタノール (容量比 30 : 1) の混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した。単離した目的化合物の画分を減圧下で濃縮し、油状物の (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビリジル) メトキシ] ビベリジン] ブタン酸エチル 1.71 g (収率: 93.4%, 光学純度: 99.4% ee) を得た。[α]_D²⁵ - 6.6° (c = 1, MeOH)

[0060] (b) 上述の (a) で得られたエチルエステル 1.70 g (4.08 mmol) とフマル酸 0.48 g (4.14 mmol) をエタノール 40 ml に溶解させて均一溶液にした後、混合溶液を減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチル 18 ml を加えて再び均一溶液とし、少量の種晶を加えて一夜放置した。析出晶を濾取して、目的とする (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ビ

リジル) メトキシ] ピペリジノ] ブタン酸エチルフマル酸塩 1.97 g (収率: 90.1%, 光学純度: 99.0% ee) を得た。融点 123~124°C

【0061】元素分析値(%) : $C_{12}H_{15}ClN_2O_3 \cdot C_4H_5O_3$ として

計算値: C 60.84 H 6.24 N 5.26

実測値: C 60.73 H 6.32 N 5.21

【0062】参考例4

(R)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸エチルフマル酸塩の合成

(a) 参考例2にしたがって得られた(R)-(+)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸エチル(光学純度: 99.5% ee)を用いて、参考例3の(a)と同様の方法で(R)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸エチル(光学純度: 99.5% ee)を得た。 $[\alpha]_D^{25} + 6.6^\circ$ (c=1, MeOH)

【0063】(b) 上述の(a)で得られたエチルエステルを用いて、参考例3の(b)と同様の方法で(R)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸エチルフマル酸塩(光学純度: 99.3% ee)を得た。融点: 117~119°C

【0064】元素分析値(%) : $C_{12}H_{15}ClN_2O_3 \cdot C_4H_5O_3$ として

計算値: C 60.84 H 6.24 N 5.26

実測値: C 60.65 H 6.11 N 5.06

【0065】参考例5

(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸の合成
参考例3(a)にしたがって得られた(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸エチル 126.0 g (0.302 mol) をエタノール 760 ml に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 120.8 ml を加えて室温で一晩放置した。原料の消失を確認した後、5N塩酸 121.1 ml を加えて中和した。析出塩を濾別後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸メチル 600 ml を加えて再び減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン 600 ml に溶解し、無水硫酸マグネシウムで十分乾燥した。不溶物を濾別後、濾*

*液を濃縮して目的物を橙色飴状物(125.3 g)として得た。この飴状物を更に減圧下で乾燥すると泡状物(120.2 g)となった。 $[\alpha]_D^{25} + 3.4^\circ$ (c=5, MeOH)

【0066】実施例1

(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸-ベンゼンスルホン酸塩の合成

参考例5にしたがって得られた(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸 0.5 g (1.29 mmol) を酢酸エチル 25 ml に溶解し、ベンゼンスルホン酸-水和物 0.20 g (1.14 mmol) を加えて減圧下濃縮した。残渣に再び酢酸エチル 25 ml を加えて約1週間放置すると、飴状物の一部が結晶化した。スパーテルでかき混ぜ、更に放置すると全体が結晶化した。この結晶をアセトニトリル 5 ml より再結晶し、目的物 0.42 g (収率: 67.3%, 光学純度: 99.2% ee) を淡灰色プリズム晶として得た。 $[\alpha]_D^{25} + 6.0^\circ$ (c=5, MeOH)。融点: 161~163°C

【0067】元素分析値(%) : $C_{11}H_{14}ClN_2O_3 \cdot C_6H_5O_3S$ として

計算値: C 59.28 H 5.71 N 5.12

実測値: C 59.27 H 5.74 N 5.10

【0068】実施例2

(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸-安息香酸塩の合成

参考例5にしたがって得られた(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ビリジル)メトキシ]ピペリジノ]ブタン酸 0.91 g (2.34 mmol) をアセトン 30 ml に溶解し、安息香酸 0.29 g (2.37 mmol) を加えて均一にした後、減圧下濃縮した。残渣にイソプロピルエーテル 50 ml を加えて2日間放置すると、飴状物の一部が結晶化した。スパーテルでかき混ぜ、更に放置すると全体が結晶化した。この結晶を酢酸エチル 36 ml より再結晶し、目的物 0.87 g (収率: 72.8%, 光学純度: 99.4% ee) を白色粉末結晶として得た。 $[\alpha]_D^{25} - 4.6^\circ$ (c=1, EtOH)。融点: 136~140°C

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 61 P 37/08

43/00

// C 07 M 7:00

識別記号

113

F I

A 61 P 37/08

43/00

キーワード(参考)

113

(10)

特開 2000-198784

(72)発明者 藤原 寛
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 高村 真司
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成15年5月8日(2003. 5. 8)

【公開番号】特開2000-198784(P2000-198784A)

【公開日】平成12年7月18日(2000. 7. 18)

【年通号数】公開特許公報12-1988

【出願番号】特願2000-32961(P2000-32961)

【国際特許分類第7版】

C07D 401/12

A61K 31/4545

A61P 11/00

17/00

29/00

37/08

43/00 113

// C07M 7:00

【F I】

C07D 401/12

A61K 31/4545

A61P 11/00

17/00

29/00

37/08

43/00 113

【手続補正書】

【提出日】平成15年1月30日(2003. 1. 30)

*【補正内容】

【特許請求の範囲】

【手続補正1】

【請求項1】 式(I)

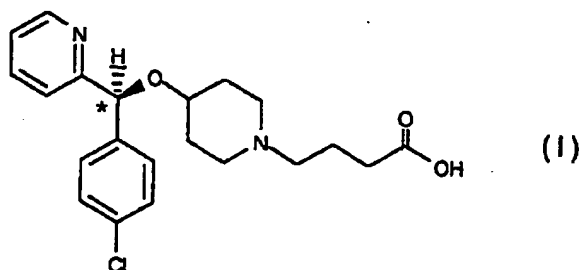
【補正対象書類名】明細書

【化1】

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

*



で示される絶対配置が(S)体である光学活性ビペリジン誘導体のベンゼンスルホン酸塩。

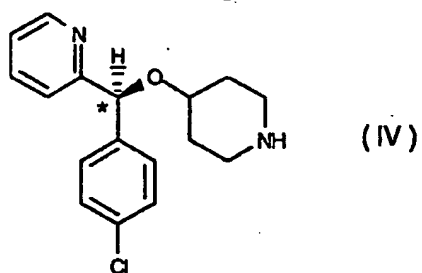
酸・ベンゼンスルホン酸塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 前記式(I)で示される絶対配置が(S)体である光学活性ビペリジン誘導体とベンゼンスルホン酸とを、塩形成反応させることを特徴とする、請求項1記載の光学活性ビペリジン誘導体の酸付加塩の製法。

【請求項4】 式(IV)

【化7】

【請求項3】 (S)-4-[4-{(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ}ビペリジノ]ブタン



で示される(±)-4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジンをジアステレオマー塩に誘導し、これを分別結晶の方法で、光学分割して得ることを特徴とする、請求項4記載の(S)-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジンの製造方法。

で示される(S)-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジン。

【請求項5】 式(III)

【化8】

